

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-100270

(43)Date of publication of application : 15.04.1997

(51)Int.Cl.

C07D243/10

A61K 31/55

(21)Application number : 07-255912

(71)Applicant : SHUDO KOICHI

(22)Date of filing : 03.10.1995

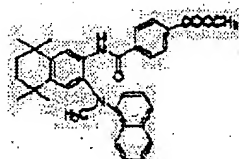
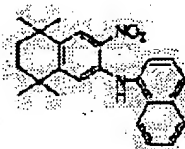
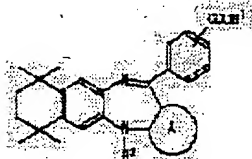
(72)Inventor : SHUDO KOICHI

## (54) RETINOID ANTAGOSNIST

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an unknown compound which acts as an antagonist against retinoids such as retinoic acid and is useful as a therapeutic and preventive agent for hyperretinolysis.

SOLUTION: This antagonist is compound of formula I (R1 is H, a 1-6C alkyl; R2 is a 1-6C alkyl; A is a 8-12-membered condensed dicyclic aromatic ring group which may contain N atoms as ring-constituting atoms), typically 4-(13H-10,11,12,13-tetrahydro-10,10,13,13,15-pentamethyldinaphtho[2,3-b][1,2-e](1,4- diazepin-7-yl)benzoic acid (LE540). For example, LE540 is obtained by reaction of o-nitroaniline with 1-bromonaphthalene, reaction of the product of formula II with methyl iodide, dissolving the product in ethanol, refluxing the solution with heat while adding hydrochloric acid and iron powder, followed by reaction with monomethoxycabonyltterephthaloyl chloride, reaction of the product with polyphosphoric acid, and hydrolyzing the condensed product.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-100270

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int. Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7-D 243/10			C.0.7.D 243/10	
A 6 1 K 31/55	A E D		A 6 1 K 31/55	A E D

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平7-255912

(22) 出願日 平成7年(1995)10月3日

(71) 出願人 000182432

首藤 敏一

東京都杉並区下高井戸5-9-18

(72) 発明者 首藤 敏一

東京都杉並区下高井戸5-9-18

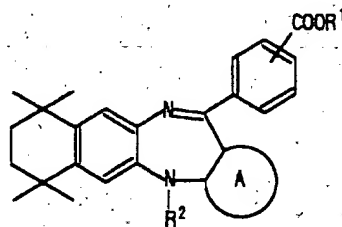
(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外1名)

(54) 【発明の名称】 レチノイドアンタゴニスト

(57) 【要約】

【解決手段】 下記の式：

【化1】



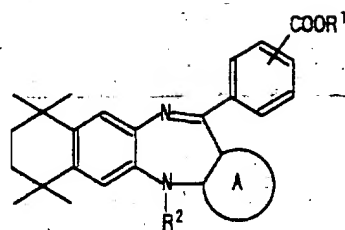
(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-6アルキル基；R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基；Aは8~12員縮合二環芳香族基を示す)で示される、4-(13H-10,11,12,13-テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸等の化合物及び該化合物からなる医薬。

【効果】 レチノイドアンタゴニストとしての作用を有しており、ビタミンA過剰症の治療・予防に用いる医薬の有効成分として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式：

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示し；R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示し；Aは環構成原子として窒素原子を含むことがある8~12員縮合二環芳香族基を示す)で示される化合物。

【請求項2】 4-(13H-10,11,12,13-テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸(LE540)又は4-(7H-9,10,11,12-テトラヒドロ-7,9,9,12,12-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-15-イル)安息香酸(LE550)である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 請求項1又は2に記載の化合物からなる医薬。

【請求項4】 ビタミンA過剰症の治療及び/又は予防に用いる請求項3に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規化合物に関するものであり、レチノイン酸やレチノイン酸様の生理活性を有する化合物(レチノイド)のアンタゴニストとして作用する新規化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】レチノイン酸(ビタミンA酸)はビタミンAの活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用などの極めて重要な生理作用を有している。これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭61-22047号公報や特開昭61-76440号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p.2182)に記載の化合物なども、同様な生理作用を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

【0003】例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内にあるレチノイン酸レセプター(RAR)を介して動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御していることが明らかにされている(Petkovich, M., et al., Nature, 330, pp.444-450, 1987)。レチ

ノイン酸様の生物活性を有する上記化合物(例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など)も、レチノイン酸と同様にRARに結合して生理活性を発揮することが示唆されている(Hashimoto, Y., Cell struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990を参照)。これらの化合物は、臨床的には、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、白血病やある種の癌の治療に有用であることが見出されている。

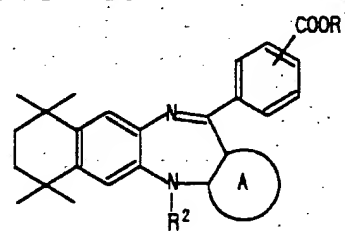
【0004】このようなレチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物が知られている(Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp.1508-1517, 1994)。この刊行物には、例えば、4-(5H-7,8,9,10-テトラヒドロ-5,7,7,10,10-ペンタメチルベンゾ[e]ナフト[2,3-b][1,4]ジアゼピン-13-イル)安息香酸などの化合物がレチノイドのアンタゴニストとして作用することが開示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決すべき手段】本発明の課題は、レチノイン酸などのレチノイドのアンタゴニストとして作用する化合物を提供することにある。本発明者は、下記の一般式で示される化合物が、上記のEyrollesらの文献に記載された化合物と同等ないしは一層強力なレチノイド・アンタゴニスト作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち本発明は、下記の式：

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示し；R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示し；Aは環構成原子として窒素原子を含むことがある8~12員縮合二環芳香族基を示す)で示される化合物を提供するものである。また、本発明の別の態様により、上記化合物からなるレチノイド・アンタゴニスト；上記化合物からなる医薬；及びビタミンA過剰症の予防・治療に用いる上記医薬が提供される。

【0007】

【発明の実施の形態】上記式中、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>が示すC<sub>1</sub>-6アルキル基は、直鎖、分枝鎖、又は環状のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチ

ル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などを用いることができる。R<sup>1</sup>が水素原子またはメチル基であることが好ましく、R<sup>2</sup>はメチル基であることが好ましい。

【0008】Aは8~12員縮合二環芳香族基を示す。芳香族基を構成する縮合二環系としては、例えば、ペンタレン、インデン、デフラテン、アズレン、ヘプタレンなどを挙げることができる。これらの縮合二環系の環構成原子のうち隣り合った2個の炭素原子（ただし、該縮合二環系の二つの環に共有されている炭素原子を除く）は、本発明の化合物のジアゼピン環を構成する隣り合った2個の炭素原子として用いられる。

【0009】これらのうち、芳香族基を構成する縮合二環系がナフタレンである化合物は本発明の好ましい態様である。この好ましい態様においては、Aで示される該芳香族基として、ナフタレン-1,2-ジイル基又はナフタレン-2,3-ジイル基のいずれを用いてもよい。また、ナフタレン-1,2-ジイル基を用いる場合、R<sup>2</sup>が置換するジアゼピン環中の窒素原子は、ナフタレン環の1-位または2-位のいずれに結合していてもよい。Aで示される該芳香族基がナフタレン-1,2-ジイル基である化合物は、本発明の特に好ましい態様である。

【0010】さらに、これらの縮合二環芳香族基は、環構成原子として1個または2個以上の窒素原子を含んでもよい。このような芳香族基を構成するヘテロ縮合二環系としては、例えば、イソインドール、3H-インドール、インドール、1H-インダゾール、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリンなどを挙げることができる。芳香族基としては、例えば、キノリン-5,6-ジイル基、キノリン-7,8-ジイル基などを挙げることができる。

【0011】本発明の化合物には、酸付加塩または塩基付加塩が含まれる。酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又はp-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸

塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩はR<sup>1</sup>が水素原子を示す場合に形成され、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを用いることができる。

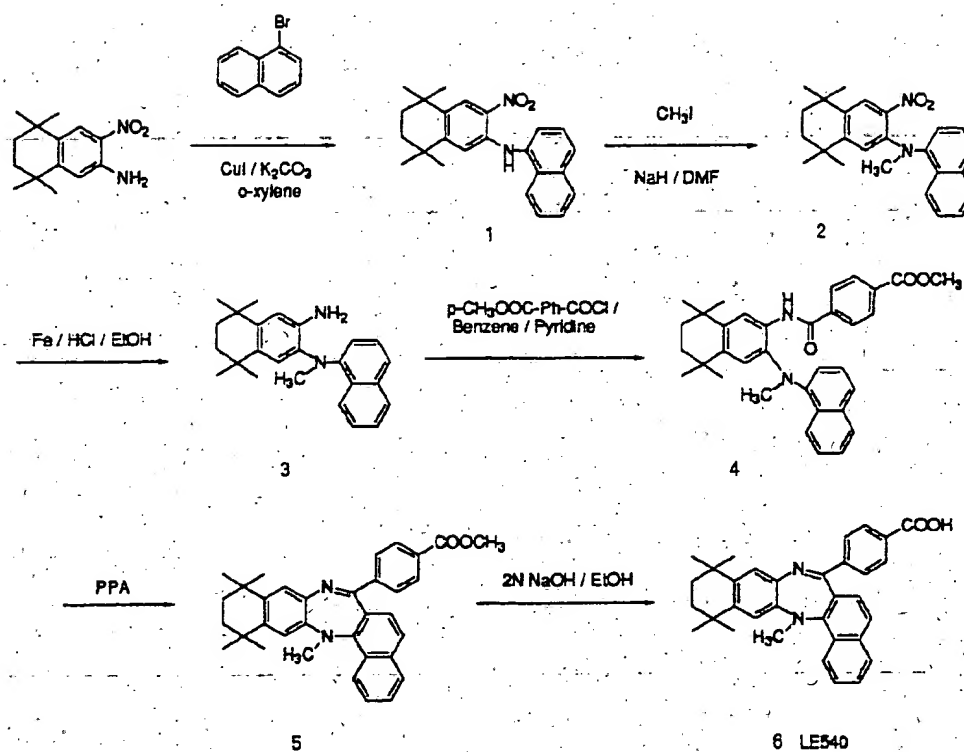
【0012】本発明の化合物は、置換基の種類に応じて、1個または2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、このような不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

【0013】上記一般式(I)で示される本発明の化合物のうち、好ましい化合物として、4-(13H-10,11,12,13-テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸(LE540)；4-(7H-9,10,11,12-テトラヒドロ-7,9,9,12,12-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-15-イル)安息香酸(LE550)；及びそれらのメチルエステルである化合物などを例示することができる。

【0014】本発明の好ましい化合物である上記LE540及びLE550について、代表的な製造方法を以下のスキームに示すが、本発明の化合物及びその製造方法は、これらのスキームに示されたものに限定されることはない。なお、本明細書の実施例には、下記スキームに従う本発明の化合物の製造方法が詳細に説明されているので、これらの方法に示された出発原料や試薬、並びに反応条件などを適宜修飾ないし改変することにより、本発明の範囲に包含される化合物がいずれも製造可能であることは容易に理解されよう。

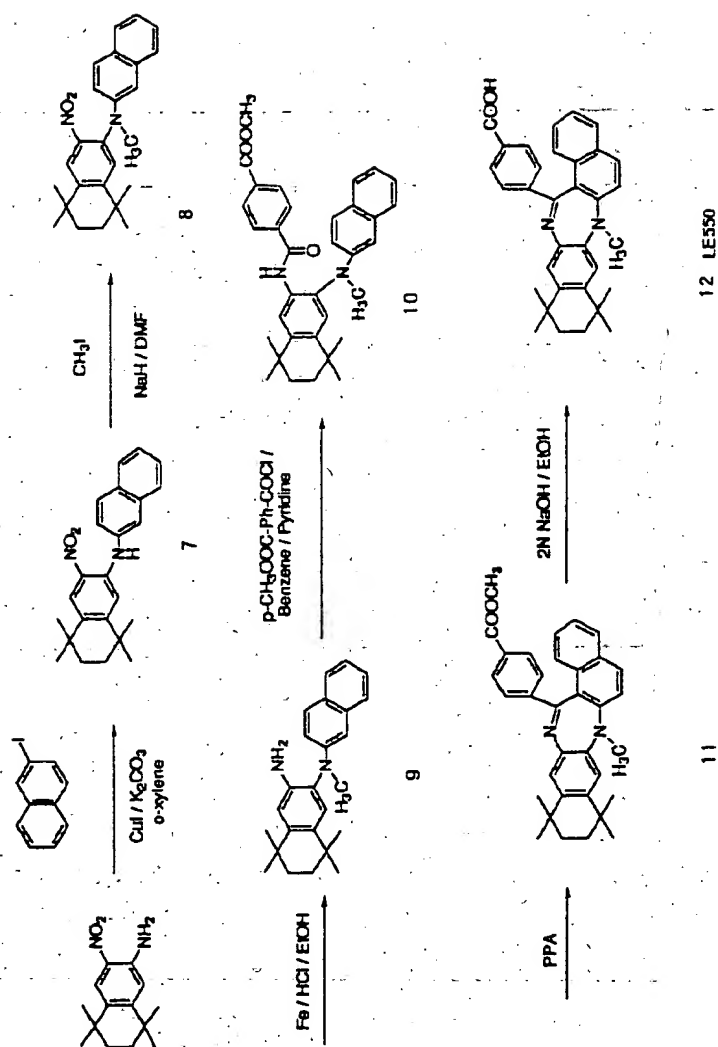
【0015】

【化3】



[0016]

【化4】



【0017】本発明の化合物は、レチノイン酸などのレチノイドのアンタゴニストとして作用する性質を有しており、本発明の化合物をレチノイドと共存させた場合には、レチノイドの生理活性（代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など）が顕著に抑制される。従って、本発明の化合物は、生体中のビタミンAの過剰による内因的なビタミンA過剰症、あるいは、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のために投与されるレチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-1-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など）により惹起される外因的なビタミンA過剰症の治療

及び／又は予防に有用である。

【0018】本発明の化合物からなる医薬は、それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって経口用あるいは非経口用の医薬組成物として提供されるべきである。経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。

【0019】上記の医薬組成物は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢

剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

【0020】本発明の医薬の投与量は特に限定されず、予防または治療の目的、治療対象となるレチノイド過剰症の症状や患者の年齢などの諸条件に応じて、適宜の投与量が容易に選択できる。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01 ~ 1,000 mg 程度の範囲で用いることができる。以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

【0021】

【実施例】

例1: 4-(13H-10,11,12,13-テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸(LE540)の製造

o-ニトロアニリン 266.5 mg (1.07 mmol) に1-ブロモナフタレン 4 ml、 $K_2CO_3$  148 mg (1.07 mmol, 1.0 eq)、及び CuI 9.3 mg を加えて 150°C で17時間30分間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:50)で精製して(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-ニトロ-2-ナフチル)-1-ナフチルアミン(化合物1)を得た(318.5 mg, 80%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  9.59(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.93(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.48-7.58(m, 4H), 6.93(s, 1H), 1.64(m, 4H), 1.31(s, 6H), 1.01(s, 6H)。

【0022】NaH (60% in oil) 33 mg (0.872 mmol, 2 eq) をヘキサンで洗浄して乾燥し、DMF 1 ml に懸濁した。この懸濁液に化合物1 163 mg (0.436 mmol) を 3 ml の DMF に溶解して滴下し、反応液を室温で1時間20分間攪拌した。この反応液にヨウ化メチル 0.11 ml (1.74 mmol, 4eq) を加えて室温で1時間20分間攪拌した後、反応液に氷水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機相を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後に溶媒を減圧留去して3-ニトロ-N-メチル-N'- $\alpha$ -ナフチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-アミン(化合物2)を得た(160.8 mg, 95%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  8.12(m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.66(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.48(m, 2H), 7.35(t, 1H), 7.10(d, 1H), 6.95(s, 1H), 3.34(s, 3H), 1.68(s, 4H), 1.27(s, 6H), 1.18(s, 6H)。

【0023】化合物2 154.4 mg (0.398 mmol) を水 2 ml 及びエタノール 4 ml に懸濁し、濃塩酸 1.0 ml を加えた。この混合物に鉄粉 240 mg を加えて加熱還流し、15分後にエタノール 4 ml を追加してさらに1時間加熱還流した。反応液に氷を加えて 4N 水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後に溶媒を減圧濃縮して粗生成物 154.9 mg を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:30)で精製して N-メチル-N'- $\alpha$ -ナフチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2,3-ジアミン(化合物3)を得た(102.0 mg, 72%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  8.04(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.57(d, 1H, 7.3Hz), 7.42(m, 2H), 7.37(t, 1H, 7.3Hz), 7.07(d, 1H, 7.3Hz), 6.88(s, 1H), 6.75(s, 1H), 3.26(s, 3H), 1.62(s, 4H), 1.24(s, 6H), 1.11(s, 6H)。

【0024】化合物3 95.5 mg (0.267 mmol) を乾燥ベンゼン 5 ml に溶解し、ピリジン 0.1 ml (1.25 mmol) を加えた。この溶液にテレフタル酸モノメチルエステルクロライド 69 mg (0.35 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に氷水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥後に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、メチル 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-(N-メチル-N'- $\alpha$ -ナフチルアミノ)-2-ナフタレニル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物4)を得た(131.3 mg, 95%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  8.36(s, 1H), 8.22(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.67(d, 2H, 8.8Hz), 7.58(d, 1H, 8.1Hz), 7.52(m, 2H), 7.33(t, 1H, 7.7Hz), 7.25(s, 1H), 7.02(m, 3H), 3.91(s, 3H), 3.33(s, 3H), 1.73(s, 4H), 1.34(s, 6H), 1.31(s, 6H)。

【0025】化合物4 117.9 mg (0.226 mmol) にポリリン酸 4.1 g を加え 140°C で25分間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、メチル 4-(13H-10,11,12,13-テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-7-イル)ベンゾエート(化合物5)を得た(43.1 mg, 38%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  8.86(d, 1H, 8.1Hz), 8.13(d, 2H, 8.4Hz), 7.91(d, 2H, 8.4Hz), 7.85(d, 1H, 7.7Hz), 7.58-7.71(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.15(d, 1H, 8.4Hz), 3.96(s, 3H), 3.08(s, 3H), 1.62-1.74(m, 4H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.20(s, 3H)。

【0026】化合物5 56.3 mg (0.112 mmol) をエタノール 4 ml 及び 2N 水酸化ナトリウムに懸濁し、30分間加熱還流した。反応液を 2N 塩酸で酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後に溶媒を減圧留去して 4-(13H-10,11,12,13-テトラヒドロ-10,10,13,13,15-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-7-イル)安息香酸(LE540, 化合物6)を得た(48.0 mg, 88%)。水及びエタノールの混合物から再結晶して黄色針状晶(融点 300°C 以上)を得た。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  8.87(d, 1H, 8.4Hz), 8.20(d, 2H, 8.4H



z), 7.95(d, 2H, 8.8Hz), 7.85(d, 1H, 7.7Hz), 7.58-7.72(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.17(d, 1H, 8.4Hz), 3.08(s, 3H), 1.68(s, 4H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.21(s, 3H)

Anal. Calcd. for  $C_{33}H_{32}N_2O_2 \cdot 1/3 H_2O$  C: 80.13%, H: 6.66%, N: 5.66%; Found C: 80.24%, H: 6.64%, N: 5.84%

【0027】例2: 4-(7H-9,10,11,12-テトラヒドロ-7,9,9,12,12-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-15-イル)安息香酸(LE550)の製造  
 o-ニトロアニリン 183.5 mg (0.74 mmol) に2-ヨードナフタレン 832 mg (3.27 mmol, 4.4 eq)、 $K_2CO_3$  102 mg (0.74 mmol, 1.0 eq)、及びCuI 28.8 mg を加え、さらにo-キシレン 10 ml を加えて 170°C で21時間加熱撹拌した。o-キシレンを減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:40)で精製して、(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-ニトロ-2-ナフチル)-2-ナフチルアミン(化合物7)を得た(228.8 mg, 83%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  9.37(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.87(d, 1H, 8.8Hz), 7.84(d, 1H, 7.7Hz), 7.75(d, 1H, 8.1Hz), 7.69(d, 1H, 7.8Hz), 7.42-7.52(m, 2H), 7.39(dd, 1H, 8.8Hz, 2.2Hz), 7.38(s, 1H), 1.68(s, 4H), 1.32(s, 6H), 1.18(s, 6H)

【0028】NaH (60% in oil) 72.8 mg (1.82 mmol, 3 eq) をヘキサンで洗浄して乾燥し、DMF 1 ml に懸濁した。この懸濁液に化合物7 218 mg (0.583 mmol) を 3 ml のDMF に溶解して滴下した。反応液を室温で25分間撹拌した後、ヨウ化メチル 0.18 ml (2.92 mmol, 5 eq) を加えて室温で4時間撹拌した。反応液に氷水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後に溶媒を減圧留去して 3-ニトロ-N-メチル-N-2-ナフチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-アミン(化合物8)を得た(196.3 mg, 87%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  7.89(s, 1H), 7.67(dd, 2H, 8.1Hz, 2.9Hz), 7.58(d, 1H, 9.2Hz), 7.38(t, 1H, 7.0Hz), 7.31(s, 1H), 7.26(m, 1H), 7.04(d, 1H, 2.6Hz), 6.82(dd, 1H, 8.8Hz, 2.6Hz), 3.38(s, 3H), 1.74(s, 4H), 1.35(s, 6H), 1.26(s, 6H)

【0029】化合物8 196.3 mg (0.506 mmol) を水 2 ml 及びエタノール 6 ml に懸濁し、濃塩酸 1.0 ml を加えた。この懸濁液に鉄粉 300 mg を加えて加熱還流し、さらにエタノール 4 ml を追加して1時間30分加熱還流した後、鉄粉 170 mg を追加して原料が消失するまで反応を継続した。反応液に氷を加えて 4N 水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後に溶媒を減圧留去して N-メチル-N-2-ナフチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2,3-ジアミン(化合物9)を

得た(165.4 mg, 91%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  7.67(d, 2H, 9.2Hz), 7.58(d, 1H, 9.2Hz), 7.37(t, 1H, 8.4Hz), 7.21(t, 1H, 7.7Hz), 7.01(d, 1H, 2.2Hz), 6.96(s, 1H), 6.86(dd, 1H, 8.8Hz, 2.6Hz), 6.76(s, 1H), 3.65(brs, 2H), 3.30(s, 3H), 1.66(m, 4H), 1.29(s, 6H), 1.16(s, 6H)

【0030】化合物9 162.9 mg (0.455 mmol) を乾燥ベンゼンに溶解し、ピリジン 0.1 ml (1.25 mmol) を加えた。この溶液にテレフタル酸モノメチルエステルクロライド 110 mg (0.55 mmol, 1.2 eq) を加えて室温で30分間撹拌した。反応液に氷水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥後に溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20 → 1:10)で精製して、メチル 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-(N-メチル-N-ナフチルアミノ))-2-ナフタレンイル]カルバモイル]ベンゾエート(化合物10)を得た(190.2 mg, 80%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  8.58(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.92(d, 2H, 8.8Hz), 7.71(d, 2H, 9.2Hz), 7.65(d, 1H, 9.2Hz), 7.56(d, 2H, 8.8Hz), 7.43(t, 1H, 8.4Hz), 7.30(t, 1H, 8.1Hz), 7.14(d, 1H, 2.6Hz), 7.11(s, 1H), 6.89(d, 1H, 8.8Hz, 2.6Hz), 3.89(s, 3H), 3.35(s, 3H), 1.72(m, 4H), 1.40(s, 6H), 1.21(s, 6H)

【0031】化合物10 157.5 mg (0.303 mmol) にポリリン酸 2.45 g を加え、142 °C で1時間加熱撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥後に溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:30)で精製して、メチル 4-(7H-9,10,11,12-テトラヒドロ-7,9,9,12,12-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-15-イル)ベンゾエート(化合物11)を得た(119.7 mg, 79%)。

$^1H$ -NMR  $CDCl_3$  7.95(d, 2H, 8.8Hz), 7.89(d, 1H, 9.2Hz), 7.72(d, 1H, 8.1Hz), 7.67(d, 2H, 8.4Hz), 7.38(d, 1H, 9.2Hz), 7.25(m, 2H), 7.18(d, 1H, 8.1Hz), 7.10(m, 1H), 6.86(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.36(s, 3H), 1.64(s, 4H), 1.33(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.21(s, 6H)

【0032】化合物11 65.7 mg (0.131 mmol) をエタノール 4 ml 及び 2N 水酸化ナトリウム 3 ml に懸濁して2時間加熱還流し、エタノール 4 ml を追加してさらに2時間加熱還流を継続した。反応液を 2N 塩酸で酸性にした後にジクロロメタンで抽出した。有機相を水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後に溶媒を減圧留去し、4-(7H-9,10,11,12-テトラヒドロ-7,9,9,12,12-ペンタメチルジナフト[2,3-b][1,2-e][1,4]ジアゼピン-15-イル)安息香酸(LE550, 化合物12)を得た(60.2 mg, 94%)。酢酸エチルとヘキサンの混合物から再結晶し、さらに水及びエタノールの混合物から再結晶して赤色柱状晶(融点 3

00℃以上)を得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\text{CDCl}_3$  8.00(d, 2H, 8.8Hz), 7.89(d, 1H, 9.5Hz), 7.72(m, 3H), 7.38(d, 1H, 8.8Hz), 7.24(m, 2H), 7.18(d, 1H, 8.8Hz), 7.12(m, 1H), 6.86(s, 1H), 3.36(s, 3H), 1.64(s, 4H), 1.33(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.21(s, 3H)

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  C: 80.13%, H: 6.66%, N: 5.66%; Found C: 80.00%, H: 6.64%, N: 5.68%

【0033】例3:本発明の化合物のレチノイド・アンタゴニスト作用

Eyrollesら (Eyrolles et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1508-1517, 1994) の方法に従って、レチノイド [Am80: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]安息香酸]の細胞分化誘導作用に対する例1の化合物 (LE540) のアンタゴニスト作用を検討した。

【0034】前骨髄球性白血病細胞株HL-60 に対するAm80の細胞分化誘導能を、特開昭61-76440号公報に記載された方法に従って、例1の化合物の存在下及び非存在下で測定した。顆粒球系細胞への分化の程度は、核の形態観察及びニトロブルーテトラソリウム(NBT)の還元能を測定することにより判定した。対照として、上記Eyrollesらの文献に記載されたレチノイドアンタゴニスト: 4-(5H-7,8,9,10-テトラヒドロ-5,7,7,10,10-ペンタメチルベンゾ[e]ナフト[2,3-b][1,4]ジアゼピン-13-イル)安息香酸 (LE135)を用いた。結果を表1に示す【表中、レチノイド Am80 の濃度は濃度(M) の対数値で示しており、細胞分化の程度は全細胞数に対する分化細胞の割合(%)で示した。また、ブランクはAm80のみ(被検化合物

の非存在下)での結果を示す。】。

【0035】

【表1】

被検化合物	レチノイドAm80 ( $10^{-8}\text{M}$ )
ブランク	60
LE540 $1.1 \times 10^{-7}\text{M}$	36
" $3.3 \times 10^{-7}\text{M}$	20
" $1.0 \times 10^{-6}\text{M}$	3.2
LE135 $1.1 \times 10^{-7}\text{M}$	62
" $3.3 \times 10^{-7}\text{M}$	51
" $1.0 \times 10^{-6}\text{M}$	31

【0036】本発明の化合物(LE540)は、 $10^{-8}\text{M}$ におけるAm80の細胞分化作用を $10^{-6}\text{M}$ の濃度でほぼ完全に抑制し、 $10^{-9}\text{M}$ におけるAm80の細胞分化作用を $10^{-7}\text{M}$ の濃度で数分の1以下に減弱した。一方、対照として用いたLE135は、 $10^{-8}\text{M}$ におけるAm80の細胞分化作用を $10^{-6}\text{M}$ の濃度ではほとんど抑制せず、 $10^{-9}\text{M}$ におけるAm80の細胞分化作用を $10^{-7}\text{M}$ の濃度でほぼ半分に抑制していた。これらの結果から、本発明の化合物(LE540)は、対照として用いたLE135に比べて、約10分の1程度の濃度で同等のアンタゴニスト作用を発揮することがわかる。

【0037】

【発明の効果】本発明の化合物は、レチノイン酸などのレチノイドに対して拮抗的に作用する性質を有しており、ビタミンA過剰症などの予防や治療に用いる医薬の有効成分として有用である。